

文章编号:1000-5404(2013)07-0585-04

论著

## 膳食辣椒素预防高脂饮食诱导的小鼠胰岛素抵抗

陈健,王沛坚,马丽群,张莉莉,黎黎,王非,赵宇,王利娟,曹廷兵,刘道燕,祝之明,闫振成 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所高血压内分泌科,全军高血压代谢病中心,重庆市高血压研究所)

**[摘要]** 目的 探讨膳食辣椒素对高脂饮食诱导的小鼠胰岛素抵抗的预防作用。方法 雄性 C57BL/6J 小鼠 30 只,按随机数字表法分成 3 组,每组 10 只,分别给予普通饮食(normal diet, ND),高脂饮食(high fat diet, HD)和高脂+辣椒素饮食(high fat + capsaicin, HC)。辣椒素的添加浓度为 0.01% (质量百分比)。小鼠自 8 周龄开始给予上述饮食干预,干预时间为 20 周。每周测空腹血糖、体质量,干预后测葡萄糖耐量、胰岛素耐量,干预结束后取血浆测血脂水平(总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇)、胰岛素水平。取内脏脂肪(肠系膜脂肪、肾周脂肪及睾旁脂肪)检测各组小鼠内脏脂肪质量,Western blot 检测脂肪组织中瞬时受体电位通道 1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)和葡萄糖转运子 4(glucose transporter type 4, GLUT4)的表达水平。结果 经 20 周的高脂饮食干预成功复制出小鼠胰岛素抵抗模型,而膳食辣椒素可显著预防高脂饮食导致的小鼠体质量和空腹血糖的升高、葡萄糖耐量异常、血浆胰岛素水平的升高和胰岛素敏感性的下降等胰岛素抵抗的表现;与高脂饮食组小鼠比较,高脂+辣椒素饮食组小鼠的腹内脂肪质量显著低于高脂饮食组小鼠( $P < 0.01$ )。Western blot 检测提示膳食辣椒素可显著增加小鼠脂肪组织 TRPV1 和 GLUT4 的表达水平( $P < 0.01$ )。结论 膳食辣椒素可能通过上调脂肪组织 TRPV1 和 GLUT4 的表达,从而预防高脂饮食诱导的小鼠胰岛素抵抗。

**[关键词]** 辣椒素;TRPV1;胰岛素抵抗;胰岛素敏感性;葡萄糖转运子 4

**[中图分类号]** R151.43; R344; R587.01

**[文献标志码]** A

## Dietary capsaicin prevents insulin resistance in high fat diet-induced mice

Chen Jian, Wang Peijian, Ma Liqun, Zhang Lili, Li Li, Wang Fei, Zhao Yu, Wang Lijuan, Cao Tingbing, Liu Dao yan, Zhu Zhiming, Yan Zhencheng (Center for Hypertension and Metabolic Diseases, Department of Hypertension and Endocrinology, Chongqing Institute of Hypertension, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate whether dietary capsaicin can prevent insulin resistance induced by high fat diet in mice. **Methods** Thirty male C57BL/6J mice at 8 weeks old were divided into 3 groups randomly, with 10 in each group, and then fed with normal diet (ND), high fat diet (HD), and high fat diet plus capsaicin (HC, 0.01% capsaicin inside) respectively, for 20 weeks. Their fasting blood glucose and body weight were measured every week. Glucose tolerance and insulin tolerance test were tested at the end of the 20th week, and then the mice were sacrifice after anesthesia. Plasma levels of insulin, lipids (total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol) were detected. Weights of visceral fats (mesenteric fat, perirenal fat and supraepididymal fat) was measured. Western blotting was used to detect the expression of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) and glucose transporter type 4 (GLUT4) in above fat tissues. **Results** Twenty weeks of high fat diet successfully induced insulin resistance model in mice. High fat diet plus capsaicin prevented high fat diet induced elevation of mice body weight, increase of fasting blood glucose, and abnormality of glucose tolerance, rise of plasma insulin and decrease of insulin sensitivity. Compared with the HC group, there was more visceral fats in HD group ( $P < 0.05$ ); but there was no significantly difference between the ND group and HC group ( $P > 0.05$ ). Protein levels of TRPV1 and GLUT4 in the fat tissues was significantly lower in HD groups than the ND and HC group

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81070669)

**[通信作者]** 闫振成,电话:(023)68757882, E-mail:zhenchengyan@sina.com

**[优先出版]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130201.1715.003.html>(2013-02-01)

( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Dietary capsaicin up-regulates the TRPV1 and GLUT4 levels, and thus prevents high fat diet-induced insulin resistant in mice.

[**Key words**] capsaicin; transient receptor potential vanilloid 1; insulin resistant; insulin sensitivity; glucose transporter type 4

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81070669). Corresponding author: Yan Zhencheng, Tel: 86-23-68757882, E-mail: zhenchengyan@sina.com

胰岛素抵抗相关疾病已严重影响我国人民健康。目前我国已有超过9 000万的糖尿病患者和1.48亿的糖尿病前期人群。胰岛素抵抗相关疾病如糖尿病、动脉粥样硬化、血脂异常等是导致我国心脑血管病死率逐年攀升的最主要原因<sup>[1]</sup>。环境因素与遗传因素均可导致胰岛素抵抗的发生与发展。但目前研究表明,环境因素对胰岛素抵抗的影响已远远超过遗传因素的影响<sup>[2]</sup>。研究表明,高脂饮食导致的肥胖,尤其是腹型肥胖是胰岛素抵抗发生的最重要原因<sup>[3]</sup>。由于不健康的生活方式,尤其是高脂、高热量饮食的摄入,导致我国肥胖人群的数量急剧上升,我国目前已有超过7 000万的肥胖患者。目前缺乏有针对性的拮抗胰岛素抵抗的药物,专家认为减肥可有效改善胰岛素抵抗,但一些减肥药物却被证实存在诸多不良反应<sup>[4]</sup>,因此,寻求安全有效的干预策略是目前的研究重点。自1997年美国一项大型高血压防治计划发展而来的Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)饮食是近年来极为推崇的一种饮食模式。经过多年的研究发现这种饮食模式具有显著的心血管代谢保护作用<sup>[5-6]</sup>。我们的前期研究表明,膳食辣椒素可通过激活TRPV1抑制前脂肪细胞的分化成熟从而防止肥胖的发生<sup>[7]</sup>。因此,本研究假设膳食辣椒素可预防高脂饮食诱导的胰岛素抵抗,以高脂饮食复制小鼠的胰岛素抵抗模型,观察膳食辣椒素对小鼠胰岛素抵抗的预防作用。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验动物及分组

8周龄雄性C57BL/6J小鼠30只,体质量( $20 \pm 2$ )g,由第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心提供;采用随机数字表法分为普通饮食组(normal diet, ND)、高脂饮食(high fat diet, HD)组和高脂+辣椒素饮食组(high fat + capsaicin, HC),每组10只小鼠。辣椒素添加浓度(质量百分比)为0.01%<sup>[7]</sup>。小鼠分笼,自由进食饮水,连续干预20周。自然昼夜采光,室温22~24℃,每日早晚添加饲料、换水。

### 1.2 仪器与试剂

乌拉坦(上海曹杨第二中学化工厂):用灭菌去离子水配制10%的乌拉坦溶液,4℃保存。血糖试纸条(美国强生公司),胰岛素放射免疫分析试剂盒(北京福瑞生物工程公司),血脂试剂盒(Beckman Coulter, USA),游离脂肪酸试剂盒(FFA, Ran-

dox, UK),辣椒素(65%纯度,FLUKA,美国),Sure Step微量血糖仪(美国强生公司)。

### 1.3 葡萄糖耐量和胰岛素耐量的测定方法<sup>[8]</sup>

葡萄糖耐量的测定:实验前1d小鼠禁食过夜(14h),次日清晨先测定空腹血糖(0min),然后给予10%葡萄糖注射液腹腔注射(2g/kg)后测30、60、120min鼠尾血糖值。

胰岛素耐量的测定:鼠笼更换清洁垫料后,给予0.75U/kg的普通胰岛素注射液腹腔注射后,测0、15、30、45、60min鼠尾血糖值。以初始血糖值为100%,计算下一时间点鼠尾血糖值与初始血糖值的百分比。

### 1.4 血脂、胰岛素水平的检测

干预20周后,小鼠禁食过夜后以乌拉坦(1g/kg)腹腔注射麻醉,颈动脉取抗凝血,3 000r/min离心10min后取血浆测甘油三酯(triglycerides, TG),总胆固醇(total cholesterol, TC),高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C),胰岛素(insulin)。

### 1.5 Western blot法检测脂肪组织中目的蛋白的表达

葡萄糖转运子4(Glucose transporter type 4, GLUT4)是脂肪组织中协助葡萄糖转运的重要蛋白,辣椒素则是辣椒素受体瞬时受体电位通道1(Transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)的激动剂。采用Western blot法检测脂肪组织中目的蛋白TRPV1和GLUT4的表达水平<sup>[9]</sup>:取100mg脂肪组织加入RIPA裂解液裂解组织,提取总蛋白,Beckman蛋白定量仪测定蛋白浓度。蛋白上样量50μg,经SDS-PAGE电泳转移至PVDF膜上,封闭后加入一抗、二抗,化学发光试剂增强反应,X线片压片曝光,凝胶成像系统分析结果。

### 1.6 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用非配对 $t$ 检验进行组间比较分析,以Prism 3.0软件制图。

## 2 结果

### 2.1 膳食辣椒素预防高脂饮食导致的小鼠体质量、空腹血糖、血脂和胰岛素水平的升高

20周高脂饮食干预成功复制出小鼠的胰岛素抵抗模型,表现为体质量增加,空腹血糖、血脂水平(包括TG、TC、LDL-C)和胰岛素水平的显著升高(表1)。而在高脂饮食中添加0.01%辣椒素可显著预防小鼠上述指标的升高;HC组小鼠的体质量[HC组:( $30.67 \pm 1.75$ )g, HD组:( $41.33 \pm 5.09$ )g,  $n = 10$ ,  $P < 0.01$ ]、空腹血糖值[HC组:( $4.90 \pm 0.56$ )mmol/L, HD组:( $5.93 \pm 0.91$ )mmol/L,  $n = 10$ ,  $P < 0.01$ ]、血脂水平和胰岛素水平显著低于HD组小鼠( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );提示膳食辣椒素可有效预防胰岛素抵抗相关指标的升高。

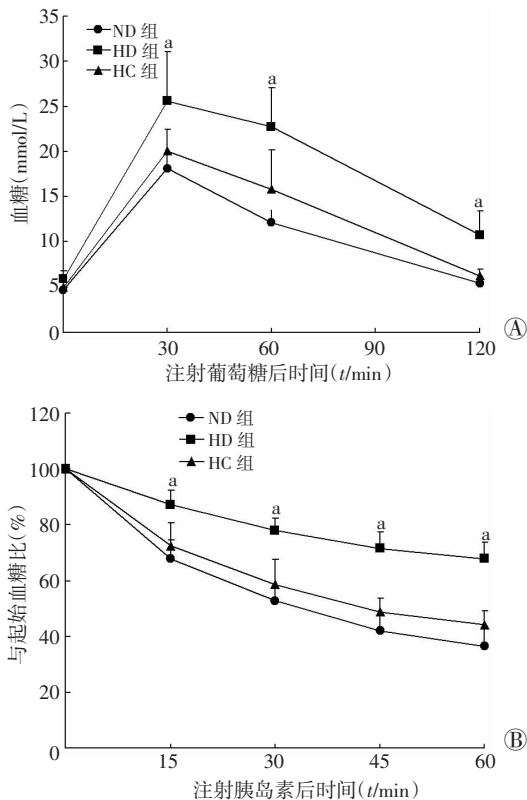
表 1 3 组小鼠血脂及胰岛素水平比较 ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	胰岛素 ( $\mu\text{IU/mL}$ )
普通饮食组	0.72 $\pm$ 0.03	2.12 $\pm$ 0.14	0.85 $\pm$ 0.08	0.83 $\pm$ 0.08	33.72 $\pm$ 1.86
高脂饮食组	1.05 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>	3.15 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>	1.15 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>	0.87 $\pm$ 0.10	58.38 $\pm$ 6.73 <sup>a</sup>
高脂 + 辣椒素饮食组	0.71 $\pm$ 0.04 <sup>c</sup>	2.77 $\pm$ 0.49 <sup>c</sup>	0.98 $\pm$ 0.04 <sup>c</sup>	0.67 $\pm$ 0.15	24.59 $\pm$ 0.98 <sup>b</sup>

a:  $P < 0.01$ , 与普通饮食组比较; b:  $P < 0.01$ , c:  $P < 0.05$ , 与高脂饮食组比较

## 2.2 膳食辣椒素预防高脂饮食导致的葡萄糖耐量和胰岛素耐量的异常

高脂饮食可导致小鼠葡萄糖耐量的异常和胰岛素敏感性的下降, 在高脂饮食中添加 0.01% 的辣椒素可显著预防高脂导致的小鼠葡萄糖耐量异常和胰岛素抵抗 (图 1)。



a:  $P < 0.01$ , 与 ND 组或 HC 组比较

A: 葡萄糖耐量; B: 胰岛素耐量

图 1 3 组小鼠葡萄糖耐量和胰岛素耐量比较

## 2.3 膳食辣椒素预防高脂饮食导致的小鼠内脏脂肪的增加

20 周的高脂饮食可显著增加小鼠内脏脂肪的质量 [ (4.08  $\pm$  0.24) g, 包括肠系膜脂肪、肾脏周围脂肪和睾丸旁脂肪总质量, 表 2 ], 与 ND 组 [ (1.11  $\pm$  0.11) g ] 小鼠比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 而给予膳食高脂辣椒素饮食组小鼠的内脏脂肪质量 [ (1.99  $\pm$  0.16) g ] 显著低于 HD 组小鼠 ( $P < 0.01$ )。说明膳食辣椒素可有效预防高脂饮食导致的内脏脂肪的增加。

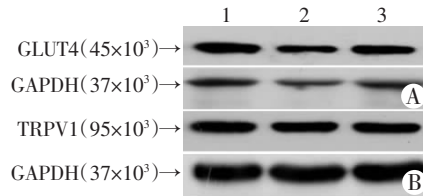
表 2 3 组小鼠内脏脂肪质量比较 ( $g, n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别	肠系膜脂肪	睾丸旁脂肪	肾周脂肪
普通饮食组	0.35 $\pm$ 0.08	0.62 $\pm$ 0.16	0.19 $\pm$ 0.07
高脂饮食组	1.29 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>	1.87 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup>	1.02 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>
高脂 + 辣椒素饮食组	0.58 $\pm$ 0.09 <sup>b</sup>	1.26 $\pm$ 0.12 <sup>b</sup>	0.29 $\pm$ 0.11 <sup>b</sup>

a:  $P < 0.01$ , 与普通饮食组比较; b:  $P < 0.01$ , 与高脂饮食组比较

## 2.4 膳食辣椒素对脂肪组织中 GLUT4 及 TRPV1 表达的影响

HD 组小鼠脂肪组织中 GLUT4 的表达水平 (0.542  $\pm$  0.110) 显著低于 ND 组 (1.103  $\pm$  0.201,  $P < 0.01$ ), 而 HC 组 (0.924  $\pm$  0.153) 与 ND 组比较则没有明显下降 ( $P > 0.05$ )。与 ND 组小鼠 (0.852  $\pm$  0.106) 比较, HD 组小鼠的 TRPV1 的表达水平显著下降 (0.443  $\pm$  0.099,  $P < 0.01$ ), 而 HC 组小鼠 (0.733  $\pm$  0.115) 则无明显的下降 ( $P > 0.05$ ), 提示膳食辣椒素可能通过调控 TRPV1 的功能从而预防胰岛素抵抗的发生。见图 2。



1: 普通饮食组; 2: 高脂饮食组; 3: 高脂饮食 + 辣椒素组

图 2 Western blot 法检测膳食辣椒素对脂肪组织中 GLUT4 (A) 及 TRPV1 (B) 表达的影响

## 3 讨论

本实验给予 C57BL/6J 小鼠 20 周的高脂饮食成功复制出胰岛素抵抗小鼠模型, 与普通饲料饮食小鼠比较, 高脂饮食诱导的胰岛素抵抗小鼠的体质量、空腹血糖水平、血脂水平和胰岛素水平显著升高, 存在明显的葡萄糖耐量异常和胰岛素敏感性下降, 内脏脂肪总重量增加, 脂肪组织中 TRPV1 和 GLUT4 的表达水平显著下降。而在给予高脂饮食的同时给予膳食辣椒素, 可有效预防由于高脂饮食导致的小鼠胰岛素抵抗的发生, 升高脂肪组织中 TRPV1 和 GLUT4 的表达水平。

目前研究表明, 高脂饮食是导致肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的重要环境因素。因此, 模拟人类胰岛素抵抗发病的高脂饮食诱导的胰岛素抵抗动物模型成为目前研究胰岛素抵抗的常用动物模型<sup>[10]</sup>。本实验以 20 周的高脂饮食成功复制出了胰岛素抵抗的小鼠动物模型, 表现出肥胖、血脂异常、高糖、高胰岛素等典型的胰岛素抵抗特征。

本实验结果表明在高脂饮食诱导的小鼠胰岛素抵抗模型中, 小鼠脂肪中 GLUT4 的表达显著下降, 提示 GLUT4 的活性下降, 而在给予高脂饮食的同时给予膳食辣椒素则可有效预防 GLUT4 表达的下降。GLUT4

是调节葡萄糖进入细胞内的载体,主要表达在心肌、脂肪组织、骨骼肌等处,其活性异常可导致胰岛素抵抗。在胰岛素、饮食或运动的刺激下,脂肪细胞和骨骼肌细胞中的 GLUT4 会从细胞内转位至细胞膜上, GLUT4 储存囊泡与细胞膜融合, GLUT4 释放,参与葡萄糖的转运<sup>[11]</sup>。上述因素对 GLUT4 的转位刺激是通过不同的信号途径发挥作用的。胰岛素刺激 GLUT4 转位主要是通过磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)途径和原癌蛋白 c-cbl/CAP 途径<sup>[12]</sup>;运动诱导的 GLUT4 转位则通过 AMPK、NO、MAPK 等信号实现<sup>[13]</sup>。此外,过氧化物酶增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR $\gamma$ )也对 GLUT4 的转位有重要的调节作用<sup>[14]</sup>。我们的前期研究表明,膳食辣椒素可调节脂肪组织中的 PPAR $\gamma$  活性<sup>[7]</sup>,还可通过激活辣椒素受体 TRPV1 显著抑制脂肪细胞的分化成熟防止肥胖的发生<sup>[7]</sup>;激活血管内皮细胞的 TRPV1 可通过 PKA/eNOS 信号通路促进 NO 的产生,改善血管内皮依赖性舒张功能,降低自发性高血压大鼠的血压,延长自发性高血压易卒中型大鼠的卒中发作时间<sup>[15-16]</sup>。TRPV1 还存在于胰岛  $\beta$  细胞和肠道组织中,调节胰岛素和促进的 GLP-1 分泌提示 TRPV1 同时参与血糖调节<sup>[17-18]</sup>。但关于 TRPV1 对胰岛素抵抗的调节作用仍不清楚<sup>[19]</sup>。因此,我们猜测膳食辣椒素可能通过 PPAR $\gamma$  信号通路调节 GLUT4 转位活性从而预防高脂膳食诱导的胰岛素抵抗的发生,但具体机制有待进一步研究。

胰岛素抵抗细胞水平的缺陷主要是胰岛素作用的靶细胞,如肝细胞、肌细胞和脂肪细胞对糖的转运、利用和代谢异常。本实验研究主要观察膳食辣椒素对胰岛素抵抗小鼠模型脂肪组织胰岛素抵抗的影响,发现膳食辣椒素预防胰岛素抵抗可能与高脂环境因素作用致使 TRPV1 和 GLUT4 的活性受限有关,仍存在一定的局限性,机制研究不够深入,下一步可结合 TRPV1 敲除小鼠和肥胖型 2 型糖尿病小鼠模型观察膳食辣椒素对其他组织的胰岛素抵抗的影响。

#### 参考文献:

[1] Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090 - 1101.  
[2] Gorski J N, Dunn-Meynell A A, Hartman T G, *et al.* Postnatal environment overrides genetic and prenatal factors influencing offspring obesity and insulin resistance[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 291(3): R768 - R778.  
[3] Alexander R W. President's Address. Common mechanisms of multiple diseases: why vegetables and exercise are good for you[J]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2010, 121: 1 - 20.

[4] 袁建,肖廷超,朱照静. 减肥药物不良反应文献综合分析[J]. *中国药业*, 2011, 20(12): 52 - 53.  
[5] Al-Solaiman Y, Jesri A, Mountford W K, *et al.* DASH lowers blood pressure in obese hypertensives beyond potassium, magnesium and fibre[J]. *J Hum Hypertens*, 2009, 24(4): 237 - 246.  
[6] Liese A D, Bortsov A, Gunther A L, *et al.* Association of DASH diet with cardiovascular risk factors in youth with diabetes mellitus; the SEARCH for Diabetes in Youth study [J]. *Circulation*, 123(13): 1410 - 1417.  
[7] Zhang L L, Yan-Liu D, Ma L Q, *et al.* Activation of transient receptor potential vanilloid type-1 channel prevents adipogenesis and obesity [J]. *Circ Res*, 2007, 100(7): 1063 - 1070.  
[8] Ma S, Yu H, Zhao Z, *et al.* Activation of the cold-sensing TRPM8 channel triggers UCP1-dependent thermogenesis and prevents obesity [J]. *J Mol Cell Biol*, 4(2): 88 - 96.  
[9] 朱振宇,张莉莉,王沛坚,等. 激活瞬时受体电位香草醛亚家族 1 抑制 RhoA/Rho 激酶改善高脂介导的血管舒张功能异常[J]. *中国医学科学院学报*, 2011, 33(6): 600 - 605.  
[10] 杨汇娟,海广范,徐保福,等. 胰岛素抵抗伴非酒精性脂肪性肝病动物模型脂肪细胞瘦素的表达规律[J]. *广东医学*, 2011, 32(24): 3167 - 3169.  
[11] Stoeckli J, Fazakerley D J, James D E. GLUT4 exocytosis[J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 24): 4147 - 4159.  
[12] 李良刚,陈槐卿. CaMK 和 AMPK 信号通路能共调收缩信号诱导的骨骼肌细胞 GLUT4 基因转录[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2009, 36(4): 471 - 479.  
[13] MacLean P S, Zheng D, Jones J P, *et al.* Exercise-induced transcription of the muscle glucose transporter (GLUT4) gene[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 292(2): 409 - 414.  
[14] Armoni M, Harel C, Karnieli E. Transcriptional regulation of the GLUT4 gene: from PPAR-gamma and FOXO1 to FFA and inflammation[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2007, 18(3): 100 - 107.  
[15] Yang D, Luo Z, Ma S, *et al.* Activation of TRPV1 by dietary capsaicin improves endothelium-dependent vasorelaxation and prevents hypertension[J]. *Cell Metab*, 2010, 12(2): 130 - 141.  
[16] Xu X, Wang P, Zhao Z, *et al.* Activation of transient receptor potential vanilloid 1 by dietary capsaicin delays the onset of stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. *Stroke*, 2011, 42(11): 3245 - 3251.  
[17] Akiba Y, Kato S, Katsube K, *et al.* Transient receptor potential vanilloid subfamily 1 expressed in pancreatic islet beta cells modulates insulin secretion in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 321(1): 219 - 225.  
[18] Wang P, Yan Z, Zhong J, *et al.* Transient receptor potential vanilloid 1 activation enhances gut glucagon-like peptide-1 secretion and improves glucose homeostasis [J]. *Diabetes*, 2012, 61(8): 2155 - 2165.  
[19] Wang P, Liu D, Zhu Z. Transient Receptor Potential Vanilloid Type-1 Channel in Cardiometabolic Protection [J]. *J Korean Soc Hypertens*, 2011, 17(2): 37 - 47.

(收稿:2012-12-06;修回:2013-01-15)

(编辑 吴培红)